

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 佐藤 雅彦

論文題目

Clinical significance of minimal residual disease (MRD) quantification in dogs with lymphoma (犬リンパ腫における微小残存病変測定の臨床的有用性)

イヌのリンパ腫治療の第一選択は抗癌剤の多剤併用化学療法であるが、各種プロトコールを検討してもその治療成績を改善できない状況にある。この現状を打破するため、再発時の腫瘍細胞の源となるが寛解時には一般的な方法では検出できない残存した腫瘍細胞である微小残存病変 (Minimal Residual Disease: MRD)を検出する系が有用であるものと考え、この方法をイヌのリンパ腫症例に応用しようと考えた。ヒトのリンパ腫において、MRD測定は、治療の効果判定、再発予測など、その臨床的重要性は多数報告されている。しかしながら、イヌのリンパ腫ではMRDの定量系が報告されているが、その臨床的重要性については十分な検討がなされていない。イヌにおいてリンパ腫の治療成績向上のために、また将来的にMRDレベルに基づいたテーラーメイド型の治療を実現するため、実際のリンパ腫症例におけるMRDの臨床的意義を把握する必要があるものと考え、一連の研究を行った。

第1章: 多剤併用化学療法プロトコールの早期段階におけるMRD測定の臨床的重要性

イヌリンパ腫多剤併用化学療法終了時のMRDは、その後の再発までの期間を予測する上で有用であることが報告されている。しかし、イヌリンパ腫症例においては、化学療法プロトコールを予定通り最後まで終了できる症例は約半数に過ぎない。そこで本章では、化学療法プロトコールの早期段階におけるMRD測定の有用性について検討した。イヌリンパ腫治療に用いられている代表的なプロトコールであるウィスコンシン大学多剤併用化学療法(UW-25)で治療したリンパ腫36症例を対象とした。その結果、第11週目に測定を行った31症例のうち、17症例ではMRDが検出限界レベル以上(MRD⁺, 11-2555コピー/10⁵末梢血単核球)が、14症例ではMRDが検出限界レベル未満(MRD⁻)であった。MRD⁻症例の無進行生存期間はMRD⁺症例のものに比べて有意に長かった(無進行生存期間中央値:MRD⁻, 337日;MRD⁺, 196日)。これらの結果から、UW-25第11週目のMRDレベルは予後予測因子となりうることを示された。

第2章：多剤併用化学療法中に使用される各抗癌剤の腫瘍細胞減少効果の比較

イヌのリンパ腫に対して広く用いられている UW-25 は、ビンクリスチン (VCR)、シロフオスファミド (CPA)、およびドキソルビシン (DXR) の 3 剤を 1-2 週おきに交互に使用するプロトコールである。しかし多くの症例では、治療開始後短期間のうちに完全寛解が得られるため、各抗癌剤の効果を確認できずに治療を継続しているのが現状である。そこで、本章ではリアルタイム PCR を用い、各抗癌剤の投与前後における腫瘍細胞数を定量することにより、それぞれの抗癌剤の腫瘍細胞減少効果を比較したいと考えた。UW-25 によって治療を行ったリンパ腫のイヌ 29 症例を対象とした。その結果、UW-25 の第 1-4 週において CPA は他の 2 剤に比べて有意に腫瘍細胞を減少させる頻度が低かった。初回 CPA 投与後に腫瘍細胞が減少した群 (CPA 奏効群) と減少しなかった群 (CPA 無効群) との間には体重に関して有意な差が認められた。また、CPA 奏効群は無効群に比べて無進行生存期間が有意に長かった。VCR の腫瘍細胞を減少させる頻度は、第 1-4 週よりも第 6-9 週において有意に低かった。第 6-9 週において DXR の腫瘍細胞減少頻度は他の 2 剤に比べて有意に高かった。本章の成果は、MRD 測定を多剤併用化学療法の改良に利用できる可能性を示すものと考えられた。

第3章：MRD モニタリングによる早期再発予測

イヌのリンパ腫は現状の治療では、治癒する症例は少なくほとんどの症例が再発をする。そこで本章では、MRD 測定の早期再発予測における有用性を検討した。イヌリンパ腫症例で抗癌剤治療終了後に完全寛解に達している 20 症例を対象とし、その後の末梢血液中の MRD レベルを定期的にモニタリングした。その結果、再発が認められた 15 症例のうち、14 症例において臨床的な再発の前から MRD レベルの上昇が認められることが明らかとなった。これら再発が認められた症例において、MRD レベルの上昇から再発までの期間の中央値は 42 日 (0-63 日) であった。一方、観察期間内において再発が認められなかった 5 症例においては MRD レベルの上昇は認められてなかった。以上の結果から、治療終了後の MRD レベルのモニタリングにより、再発予測が可能であることが明らかとなった。

本研究は、イヌのリンパ腫において MRD 測定の臨床的有用性を明らかとしており、今後 MRD レベルの測定結果を基にした治療、つまり MRD-guided therapy を可能とし、これはテーラーメイド型治療の方法論につながるものである。本研究成果は、化学療法の発展のために客観的評価法を導入したものとして意義あるものと考えており、イヌのリンパ腫における化学療法の進歩につながるものと考えられる。

本申請論文を審査した結果、博士 (獣医学) の学位を授与するに値すると判断した。